

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-138168

(43)Date of publication of application : 30.05.1995

(51)Int.Cl.

A61K 35/60

A61K 35/60

A23L 1/30

A61K 7/00

A61K 7/48

(21)Application number : 05-289034

(71)Applicant : POLA CHEM IND INC  
TSUJI KUNIO

(22)Date of filing : 18.11.1993

(72)Inventor : HIROSE TAKU  
IWABUCHI HISAO  
HIRAI YOSHIKAZU  
MURAMATSU NOBUE  
FUKUDA TOSHIYUKI  
YAGI MASAKI  
INAOKA YASUNORI  
KOSUGE TAKUO  
TSUJI KUNIO

(54) BLOOD FLOW RATE IMPROVER AND COMPOSITION CONTAINING THE SAME

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a blood flow improver which has excellent action to improve blood flow with high safety and a composition for improving blood flow, which can be safely given for a long period of time.

CONSTITUTION: Fish bile and/or an extract therefrom with a polar solvent is used as a blood flow improver and added to medicines, food products, external preparation for skin or the like.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 24.08.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3248797

[Date of registration] 09.11.2001

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-138168

(43) 公開日 平成7年(1995)5月30日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/60	ABU	7431-4C		
	ABN	7431-4C		
A 2 3 L 1/30	A			
A 6 1 K 7/00	K			
	W			

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平5-289034	(71) 出願人	000113470 ポーラ化成工業株式会社 静岡県静岡市弥生町6番48号
(22) 出願日	平成5年(1993)11月18日	(71) 出願人	593030358 辻 邦郎 静岡県静岡市池田1375-11
		(72) 発明者	廣瀬 卓 神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1ポ ーラ化成工業株式会社横浜研究所内
		(72) 発明者	岩淵 久男 神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1ポ ーラ化成工業株式会社横浜研究所内
		(74) 代理人	弁理士 遠山 勉 (外2名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血流量改善剤及びこれを含有する組成物

(57) 【要約】

【目的】 血流量を改善する作用に優れ、且つ安全性の高い血流量改善剤、及び安全に長期投与することが可能な血流量改善のための医薬品、食品、皮膚外用剤等の組成物を提供する。

【構成】 魚類胆汁及び／又はその極性溶媒抽出物を血流量改善剤とし、医薬品、食品、皮膚外用剤等の組成物にこれを配合する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 魚類胆汁及び／又はその極性溶媒抽出物からなる血流量改善剤。

【請求項 2】 請求項 1 記載の血流量改善剤を含有する組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は血流量改善剤及びこれを含有する組成物に関し、詳しくは、魚類胆汁及び／又はその極性溶媒抽出物からなる血流量改善剤及びこれを含有する医薬品、食品、皮膚外用剤等の組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、循環器系の疾病、例えば動脈硬化や高血圧は、平均年齢の上昇、平均寿命の上昇に伴って、大きな社会問題となってきた。日本においては、他の諸国に比べて摂取する塩化ナトリウムの量が多く、このことが高血圧の発症率を高くしているといわれ、高血圧は特に重大な問題となっている。

【0003】従来より、このような高血圧に対しては、利尿剤の投与、交換神経抑制薬の投与、血管拡張薬の投与等の治療が行われてきた。しかし、これらはどれも食欲不振や悪心、嘔吐、めまいといった副作用を引き起こす心配があり、長期連続投与が必要な高血圧症の治療に対して十分であるとは言い難かった。

【0004】また、いわゆるカルシウム拮抗剤には血流量を改善する作用があり、これにより血圧が下げられることが知られているが、この薬剤には、パーキンソン氏病の様な副作用があり、やはり長期投与には適していない。

【0005】一方、魚類の胆汁は、従来より肝疾患治療薬として知られており、また、胆汁中の 1 成分であるシムノールサルフェートの経口での養毛、育毛効果も報告されている。

【0006】しかし、この魚類胆汁あるいはその抽出物が血流量を改善する作用を有することは知られておらず、またこれを医薬品、食品、皮膚外用剤等に配合して、血流量を改善させ、高血圧の治療や皮膚の血行改善等に用いたという報告は未だされていない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記観点からなされたものであり、血流量を改善する作用に優れ、且つ安全性の高い血流量改善剤、及び安全に長期投与することが可能な血流量改善のための医薬品、食品、皮膚外用剤等の組成物を提供することを課題とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記課題を解決するために、鋭意研究を重ねた結果、魚類の胆汁中に優れた血流量改善作用を有すると共に安全性も高い成分が存在することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】すなわち、本発明は、魚類胆汁及び／又はその極性溶媒抽出物からなる血流量改善剤及びこれを含む組成物である。以下、本発明を詳細に説明する。

【0010】＜1＞本発明の血流量改善剤

本発明の血流量改善剤は、魚類胆汁及び／又はその極性溶媒抽出物よりなる。魚類胆汁の種類としては、特に限定されないが、胆汁の採集のし易さから、大型魚類、例えばジンベエザメ、ヨシキリザメの様な魚から得られる胆汁が好ましい。これらの胆汁は、上記魚類から胆嚢を取り出し、これを圧搾する等の方法を用いて得ることができる。また、市販されているものを使用してもよい。

【0011】上記魚類の胆汁中には、血流量を改善する作用を有する成分が含まれており、魚類から採集された胆汁をそのまま用いることも可能であるが、特に食品に用いる場合など食味などの問題から、抽出により前記成分を含む抽出物を取り出して、本発明の血流量改善剤として用いることが好ましい。本発明において抽出物とは、このような魚類胆汁の抽出物、更に後述する分画物、又はこれらの濃縮物のいずれでもよく、またこれらの混合物でもよい。

【0012】この魚類胆汁を極性溶媒で抽出する方法は、常法通り行えばよく、連続式で行っても、バッチ式で行ってもよい。例えば、魚類から採集した胆汁をそのままあるいは凍結乾燥した後、胆汁の 1～100 倍量の極性溶媒に加えて、室温で数日間、あるいは、溶媒の沸点付近の温度で数時間浸漬すればよい。また、必要に応じて、攪拌等の操作を加えても問題はない。その後、抽出液から抽出残渣を除いて、減圧または限外濾過を行えば抽出物は濃縮できる。更に、必要に応じて極性溶媒を完全に留去して乾固するかまたは凍結乾燥することもできる。

【0013】ここで胆汁に対する極性溶媒の量を 1～100 倍としたが、これは極性溶媒が胆汁と同量未満では抽出は不十分であり、100 倍を越えると不必要な物まで抽出してしまうことがあるためである。

【0014】抽出に用いる極性溶剤としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水等が挙げられ、これらの溶媒の 1 種を単独で用いても、または 2 種以上を混合して用いてもよい。

【0015】このようにして得られた抽出物を製剤化に用いてもよいが、さらにこの抽出物のうち血流量を改善する作用を有する成分を高濃度に含有する分画物を使用してもよい。分画物を得るためには、上記抽出物を吸着分配型充填剤、ゲル濾過剤などを充填したカラムに通すカラムクロマトグラフィー等の方法を用いることができる。

【0016】＜2＞本発明の組成物

本発明の組成物は、上記血流量改善剤を、常法に従って配合したものであり、例えば、医薬品、食品、皮膚外用

剤等が挙げられる。

#### 【0017】(1) 医薬品

本発明の医薬品の剤型は、特に限定されないが、一般に製剤上許容される無害の一種、或は数種のベヒクル、坦体、賦形剤、結合剤、防腐剤、安定剤、矯味矯臭剤、コーティング剤等と共に混和して、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水薬等の内服剤、軟膏剤、クリーム、水剤等の外用剤、無菌溶液剤、懸濁液剤等の注射剤とすることができる。これらは、従来公知の技術を用いて製造することができる。

【0018】例えば、上記人参サポニンとコーンスターチ、ゼラチン等の結合剤、微晶性セルロース等の賦形剤、馬鈴薯デンプン、アルギン酸ナトリウム等の膨化剤、乳糖、ショ糖等の甘味剤等を、配剤して散剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤とすることができる。また、注射剤とする場合は、溶媒は注射用蒸留水、又はポリエチレングリコール等が使用され、或はこれに分散剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤等を必要に応じて添加してもよい。外用剤とする場合には、基剤としてワセリン、パラフィン、油脂類、ラノリン等が使用される。

#### 【0019】(2) 食品

食品に上記血流量改善剤を用いる場合には、一般食品として、各々の食品原料に抽出物の所要量を加え、通常の製造方法により加工製造すればよい。

#### 【0020】(3) 皮膚外用剤

本発明の皮膚外用剤についても、剤型は特に限定されるものではなく、例えば、軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等の通常皮膚外用剤として用いられているものが挙げられる。これらの皮膚外用剤の製造は、血流量改善剤を加える以外は、通常の方法で行うことができる。

【0021】また、皮膚外用剤への血流量改善剤の配合量に関しては、外用剤全量に対して0.1~10重量%であることが好ましい。配合量が、0.1重量%未満では血流量改善剤としての能力を十分発揮しない場合があり、10重量%を越えても、効果が頭打ちになり経済的でない。

【0022】更に、本発明の皮膚外用剤には、上記血流量改善剤の他に、皮膚外用剤に一般に用いられている各種成分、すなわち、水性成分、油性成分、粉末成分、界面活性剤、保湿剤、増粘剤、色剤、香料、防腐剤、抗酸化剤、pH調整剤、キレート剤、あるいは紫外線防御剤、抗炎症剤、ホルモン類、核酸類、各種ビタミン等を配合することができる。

#### 【0023】

【実施例】以下に、本発明の実施例を説明する。はじめに、本発明の血流量改善剤の実施例を説明する。

#### 【0024】

【実施例1】ジンベイヤメの胆汁の凍結乾燥物500gにエタノール21を加え、2時間加熱還流した。冷却

後、得られた溶液を濾過して不溶物を取り除き、これを減圧濃縮して乾固物とした。この乾固物を21の精製水に溶解させ、ダイアイオンHP-20(三菱化成(株)製)を充填したカラムに通した。その後、21の精製水を流してカラムを洗浄し、更に、21のエタノールを流して吸着物を溶出させた。この溶液を減圧濃縮して、本発明の血流量改善剤であるジンベイヤメ胆汁の抽出物を64gの褐色アモルファスとして得た。

【0025】<本発明の血流量改善剤の評価>上記実施例で得られた血流量改善剤について、安全性及び血流量改善作用に関する評価を行った。

#### 【0026】(1) 急性毒性試験

ICRマウス(体重30g、雄性)に、実施例1で得られた血流量改善剤を100mg/mlの濃度で含有する生理食塩水を、最高投与量で2000mg/kg経口投与し、その14日後に生死を判定した。

【0027】結果は、最高投与量でも死亡例を認めなかった。これにより、本発明の血流量改善剤は安全性に優れていることがわかる。

#### 【0028】(2) 亜急性毒性試験

6匹のICRマウス(雄性、体重30~40g)に、実施例1で得られた血流量改善剤を100mg/mlの濃度で含有する生理食塩水を、1000mg/kgの割合で、連続7日間1日1回経口投与し、投与終了後7日目に生死を判定した。

【0029】結果は、6匹のマウスとも生存していた。このことから、本発明の血流量改善剤は安全性に優れていることがわかる。

#### 【0030】(3) 血流量改善作用

ウィスター系ラット(雄性、体重214g)をベントバルビタールナトリウムで麻酔後、大腿静脈に薬物投与用のカニューレを、椎骨動脈に血流量測定用のプローブをそれぞれ装着した。薬物投与前に血流量を測定し、その後前記カニューレから実施例1で得られた血流量改善剤10μgを投与し、投与30分後に再び血流量を測定した。

【0031】薬物投与後の血流量測定値から薬物投与前の血流量測定値を引いて、これを薬物投与前の血流量測定値で除し100を乗じた値を血流量改善度(%)として、評価に用いた。

【0032】その結果、本発明の血流量改善剤の血流量改善度は16%であった。これより、本発明の血流量改善剤は優れた血流量改善作用を有することがわかる。次に、本発明の血流量改善剤を含有する医薬品、食品、皮膚外用剤等の組成物の実施例を説明する。なお、以下に用いる配合量は全て重量部である。

#### 【0033】

#### 【実施例2】 錠剤

表1に示す成分を加湿しながら流動層造粒法により造粒し、送風乾燥した後、打錠機で打錠して錠剤を得た。

(4)

特開平7-138168

5

6

【0034】

【表1】

成 分	配 合 量
デキストリン	15
乳糖	5
バラチノース	15
バレイショデンプン	40
ステアリン酸マグネシウム	5
実施例1で得られた血流量改善剤	20

\*【実施例3】 顆粒剤

表2のA成分をグラッド造粒機に入れ、B成分の5%水溶液を噴霧しながらこれを造粒し、40℃で乾燥させた後、整粒して顆粒剤を得た。

【0036】

【表2】

10

【0035】

\*

成 分		配 合 量
A	乳糖	67.5
	コーンスターチ	10.0
	実施例1で得られた血流量改善剤	20.0
B	ヒドロキシプロピルセルロース	2.5

【0037】

※してキャンディーを得た。

【実施例4】 キャンディー

【0038】

表3のA成分を150℃で加熱溶解し、120℃に冷却後、B成分を加え、攪拌均一化したものを成型し、冷却※

【表3】

成 分		配 合 量
A	砂糖	58
	水飴	30
B	クエン酸	1
	実施例1で得られた血流量改善剤	10
	香料	1

【0039】

み、1昼夜放置後、型からはずしてグミを得た。

【実施例5】 グミ

【0040】

表4のA成分を110℃で加熱溶解し、別途膨潤溶解したB成分を添加し、更にC成分を添加し、型に流し込

【表4】

40

成 分		配 合 量
A	砂糖	40
	水飴	40
B	ゼラチン	8
	精製水	9
C	クエン酸	2
	実施例1で得られた血流量改善剤	1

【0041】

【実施例6～8】 乳液

表5のA成分、B成分、C成分をそれぞれ80℃に加熱溶解し、A成分にB成分を加え、更にC成分を加え乳化し、攪拌しながら冷却して乳液を得た。同様に、本\*

\* 発明の血流量改善剤を含有しない比較例の乳液を製造した。

【0042】

【表5】

成 分			配 合 量			
			実施例6	実施例7	実施例8	比較例1
A	ベヘニルアルコール		0.5	0.5	0.5	0.5
	合成ゲイロウ		2.5	2.5	2.5	2.5
	オリーブオイル		1.5	1.5	1.5	1.5
	グリセロール/ステアレート		1.5	1.5	1.5	1.5
	POE(20)ベヘニルエーテル		2.0	2.0	2.0	2.0
	ブチルパラベン		0.1	0.1	0.1	0.1
	BHT		0.1	0.1	0.1	0.1
	流動パラフィン		3.5	3.5	3.5	3.5
	ステアリン酸		0.5	0.5	0.5	0.5
B	精製水		40.0	40.0	40.0	40.0
	水酸化カリウム		0.1	0.1	0.1	0.1
C	プロピレングリコール		10.0	10.0	10.0	10.0
	メチルパラベン		0.2	0.2	0.2	0.2
	カルボキシビニルポリマー		0.2	0.2	0.2	0.2
	実施例1の血流量改善剤		0.1	2.0	8.0	—
	精製水		37.2	35.3	29.3	37.3
評 価	しっとり感	良い	0	2	4	0
		普通	5	3	1	2
		悪い	0	0	0	3
価	メイクのり	良い	0	1	3	0
		普通	3	3	2	1
		悪い	2	1	0	4

【0043】＜本発明の皮膚外用剤の評価＞上記各実施例及び比較例で得られた乳液について、実使用テストを行い、乳液使用後のしっとり感、メイクアップ化粧料ののりに関して評価した。評価は、専門パネラー5名による官能評価により行った。結果を表5の最下欄に人数で

示す。

【0044】この結果から、本発明の乳液は、本発明の血流量改善剤を含有しない比較例の乳液に比べ、しっとり感を与え、化粧のりを改善する作用に優れていることがわかる。

【0045】

【発明の効果】本発明の血流量改善剤は、血流量を改善する作用に優れ、且つ安全性が高い。また、本発明の医薬品、食品、皮膚外用剤等の組成物は、この血流量改善\*

\* 剤を含有することで、血流量改善用、例えば、高血圧治療用、皮膚血行改善用等の組成物として、安全に長期間使用することが可能である。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48				
(72)発明者 平井 義和 神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1 ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内			(72)発明者 八木 正喜 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内	
(72)発明者 村松 宣江 神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1 ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内			(72)発明者 稲岡 靖規 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内	
(72)発明者 福田 寿之 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内			(72)発明者 小菅 卓夫 静岡県静岡市上足洗3丁目4番18号	
			(72)発明者 辻 邦郎 静岡県静岡市池田1375-11	